

Remarque :

"L'aprotinine contenue dans Tisseel est purement synthétique; il n'y a aucun contenu de nature bovine dans le produit. La monographie de Tisseel fera bientôt l'objet d'une révision pour tenir compte de cette modification et sera affichée sur le site baxter.ca."

MONOGRAPHIE

PrTISSEEL

Colle de fibrine (humaine), traitée à la vapeur et par solvant-détergent
500 UI (prise rapide)

en deux présentations :

- Nécessaire : Poudres lyophilisées avec diluants pour application topique
- Congelé : Solutions pour décongélation en vue de l'application topique

Agent hémostatique

Fabriqué par :
Baxter AG
A-1220 Vienne
Autriche

Importé et distribué par :
Corporation Baxter
Mississauga (Ontario)
Canada L5N 0C2

Date de révision :
5 mars 2013

Numéro de contrôle de la présentation : 160973

Date d'approbation : 21 mars 2013

Table des matières

1. PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	4
DESCRIPTION	4
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	6
CONTRE-INDICATIONS	6
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI.....	7
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE	28
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	28
CONSERVATION ET STABILITÉ	29
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	30
ACCESSOIRES.....	32
 2. PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	 33
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	33
ESSAIS CLINIQUES	35
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	37
TOXICOLOGIE	40
 3. PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS.....	 43
CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS	43

TISSEEL

Colle de fibrine (humaine), traitée à la vapeur et par solvant-détergent, 500 UI/mL

1. PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1.1 RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Topique	500 UI (prise rapide) – TISSEEL – Poudres lyophilisées avec solvants : 2,0 mL, 4,0 mL, 10,0 mL (volume total) ou – Solutions congelées pour décongélation : 2,0 mL, 4,0 mL, 10,0 mL (volume total)	<i>Pour une liste complète, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

1.2 DESCRIPTION

TISSEEL (colle de fibrine [humaine], traitée à la vapeur et par solvant-détergent) est une colle de fibrine à deux composants fabriquée à partir d'un pool de plasma humain. Lorsqu'on les combine, les deux composants, soit la colle protéinée (humaine) et la thrombine (humaine), reproduisent les dernières étapes de la cascade de la coagulation sanguine. TISSEEL est conçu uniquement pour une administration topique.

Colle protéinée (humaine)

La colle protéinée (humaine) est une préparation stérile, apyrogène, traitée à la vapeur et par solvant-détergent, fabriquée à partir d'un pool de plasma humain. La colle protéinée (humaine) est fournie soit sous forme de lyophilisat de concentré de colle protéinée (humaine) pour la reconstitution avec une solution d'aprotinine (d'origine bovine ou synthétique), soit en tant que liquide congelé déjà préparé, composé de colle protéinée et d'aprotinine et fourni dans une seringue préremplie à deux compartiments (le compartiment renfermant la solution de colle protéinée et d'aprotinine est marqué du chiffre « 1 »).

Le principe actif du composant de la colle protéinée (humaine) est le fibrinogène. De plus, le facteur XIII subit une copurification avec une protéine coagulable du plasma humain. Aucun facteur XIII n'est ajouté au processus de fabrication de colle protéinée (humaine), ce qui entraîne un taux de facteur XIII de 0,6 U/mL à 10 U/mL dans le médicament. L'aprotinine (d'origine

bovine ou synthétique), un inhibiteur de la fibrinolyse, est compris dans le composant de colle protéinée (humaine) afin de prévenir la fibrinolyse prématurée. Pour obtenir le concentré de colle protéinée (humain), le cryoprécipité dérivé du plasma est dissout dans une solution tampon, traité par solvant-détergent, purifié par précipitation et des étapes de nettoyage, traité à la vapeur, préparé, filtré de manière stérile et lyophilisé dans des fioles ou concentré sous vide et congelé dans des seringues préremplies.

Thrombine (humaine)

La thrombine (humaine) est une préparation stérile, apyrogène, traitée à la vapeur et par solvant-détergent, fabriquée à partir d'un pool de plasma humain. La thrombine (humaine) est fournie soit sous forme de poudre lyophilisée pour la reconstitution avec une solution de chlorure de calcium, soit en tant que liquide final congelé de thrombine et de chlorure de calcium prérempli dans un côté d'une seringue à deux compartiments (le compartiment renfermant la solution de thrombine et de chlorure de calcium est marqué du chiffre « 2 »).

La thrombine humaine, soit le principe actif, est préparée à partir de plasma au moyen d'une série d'étapes de séparation et de filtration, suivies d'une incubation de la solution avec du chlorure de calcium en vue de convertir la prothrombine en thrombine. La solution subit ultérieurement une ultra/diafiltration, un traitement à la vapeur, un traitement par solvant-détergent, une purification au moyen d'une chromatographie par échange d'ions, une préparation, une filtration stérile et soit une lyophilisation dans des fioles, soit un remplissage et une congélation dans des seringues préremplies.

La vitesse de prise de la colle de fibrine est fonction de la concentration de thrombine humaine contenue dans la solution de thrombine et de chlorure de calcium utilisée. Le composant de thrombine de TISSEEL est fourni dans des concentrations de 500 UI/mL (TISSEEL à 500 UI, prise rapide). La formation/polymérisation d'un caillot se termine en l'espace de quelques secondes avec une concentration de thrombine de 500 UI/mL. Par conséquent, TISSEEL à 500 UI (prise rapide) est indiquée pour obtenir une prise rapide, comme une hémostase par exemple.

La colle protéinée (humaine) et la thrombine (humaine) sont fabriquées à partir d'un pool de plasma humain. On a montré que les étapes de traitement à la vapeur et par solvant-détergent utilisées pour la fabrication permettent d'obtenir une réduction virale importante. Malgré toutes ces procédures, lorsqu'on administre des produits pharmaceutiques fabriqués à partir de sang ou de plasma humain, on ne peut éliminer entièrement le risque de transmission d'agents infectieux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI et RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES, ainsi que FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître les formats et les présentations).

1.3 INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TISSEEL (colle de fibrine [humaine], traitée à la vapeur et par solvant-détergent) s'utilise en association avec les méthodes classiques pour obtenir l'hémostase, l'imperméabilisation ou le collage des tissus ainsi que pour faciliter la cicatrisation.

Les indications comprennent :

La chirurgie abdominale^{2, 6, 7}

La chirurgie cardiovasculaire^{4, 5, 8, 9}

La chirurgie orthopédique^{1, 10}

La chirurgie thoracique^{11, 12, 13}

L'urologie^{3, 14, 15, 16}

Personnes âgées (> 65 ans) :

L'efficacité et l'innocuité de la colle de fibrine ont été évaluées dans le cadre d'un essai clinique auquel ont participé un certain nombre de personnes âgées. On n'a observé aucune différence globale en matière d'innocuité et d'efficacité entre ces sujets et les sujets plus jeunes.

Enfants (1,1 à 16 ans) ou (< 16 ans) :

L'efficacité et l'innocuité de la colle de fibrine, qui ont été évaluées dans le cadre d'un essai clinique auquel a également participé un groupe d'enfants, ne se sont pas révélées être différentes de celles observées chez une population adulte.

1.4 CONTRE-INDICATIONS

- Les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.
 - Pour TISSEEL (colle de fibrine [humaine], traitée à la vapeur et par solvant-détergent) comprenant de l'aprotinine d'origine bovine ou synthétique : hypersensibilité connue aux protéines bovines.
 - Pour TISSEEL (colle de fibrine [humaine], traitée à la vapeur et par solvant-détergent) en général : TISSEEL ne devrait pas être utilisé chez les personnes présentant une hypersensibilité connue à l'aprotinine.
- TISSEEL ne doit pas être appliqué par voie intravasculaire, ce qui pourrait entraîner des complications thromboemboliques potentiellement létales.
- TISSEEL n'est pas indiqué et n'est pas efficace, seul, dans le traitement des hémorragies artérielles massives avec perte de sang rapide ou des hémorragies veineuses.

1.5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Importantes mises en garde et précautions d'emploi

L'application par voie intravasculaire de TISSEEL pourrait entraîner une coagulation intravasculaire, des accidents thromboemboliques potentiellement létaux et pourrait augmenter le risque et la gravité de réactions d'hypersensibilité aiguës chez les patients vulnérables. Au cours des pontages coronariens en particulier, TISSEEL doit être appliqué avec circonspection pour minimiser les risques d'application intravasculaire.

Toutefois, si pour des raisons particulières l'injection de la solution TISSEEL et/ou de thrombine dans un tissu ou un vaisseau est indiquée, il faudra évaluer soigneusement, dans chaque cas, la relation bénéfice-risque.

Comme pour tout produit protéique, des réactions d'hypersensibilité ou allergiques/anaphylactiques/anaphylactoïdes peuvent survenir avec l'utilisation de TISSEEL, une colle de fibrine qui contient de l'aprotinine. Dans des cas isolés, ces réactions ont progressé vers une anaphylaxie grave. L'aprotinine, un polypeptide monomérique, est connue pour être associée à des réactions anaphylactiques. Ces réactions peuvent également survenir chez des patients recevant de l'aprotinine ou TISSEEL pour la première fois, ou même après que la première application ait été bien tolérée, mais en général, le risque pourrait être accru lorsque la préparation est appliquée à plusieurs reprises ou dans les mêmes circonstances. Parmi les manifestations des réactions d'hypersensibilité à TISSEEL, notons les suivantes : bouffées vasomotrices, urticaire, prurit, nausées, chute de la tension artérielle, tachycardie ou bradycardie, dyspnée, hypotension grave, bronchospasme, respiration sifflante, œdème de Quincke, érythème et paresthésie. Des réactions anaphylactiques mortelles, y compris des chocs anaphylactiques, ont également été signalées avec TISSEEL (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Dans le cas de réactions d'hypersensibilité, l'administration de TISSEEL doit être interrompue. Enlever tout produit appliqué et polymérisé du champ opératoire. Les réactions légères peuvent être prises en charge avec des antihistaminiques. Une hypotension grave nécessite une intervention immédiate selon les principes du traitement de choc. Des traitements médicaux et des fournitures médicales adéquats doivent être disponibles pour utilisation immédiate en cas de réaction anaphylactique.

Il faut faire preuve de prudence lorsque la colle de fibrine est appliquée à l'aide de gaz ou d'air comprimé (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Des cas d'embolie gazeuse potentiellement létale/fatale sont survenus lors de l'utilisation de dispositifs de vaporisation munis d'un régulateur de pression pour administrer les colles de fibrine. Ces événements semblent être liés à l'utilisation d'un dispositif de vaporisation très près de la surface des tissus et à des pressions plus élevées que celles recommandées. Lors des chirurgies à ciel ouvert, il semblerait que les risques soient plus élevés lorsque la colle de fibrine TISSEEL est vaporisée à l'aide d'air, plutôt qu'au moyen de CO₂.

Les solutions qui contiennent de l'alcool, de l'iode ou des métaux lourds affectent la performance du produit en raison de la dénaturation des protéines ou d'autres mécanismes.

Généralités

La colle de fibrine est dérivée du plasma humain. Les dérivés du plasma humain peuvent contenir des agents infectieux, tels que des virus pathogènes et peuvent provoquer des maladies. Il en est de même pour les virus encore inconnus ou nouveaux et pour d'autres agents pathogènes. Le risque de transmission d'agents infectieux a été réduit au moyen d'un contrôle du plasma ainsi que de l'inactivation et de l'élimination de certains virus. Malgré ces mesures, il existe toujours un risque de transmission d'agents infectieux, tels que des virus et, en théorie, de l'agent pathogène responsable de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Les mesures standard (y compris une double inactivation virale par un traitement à la vapeur et par solvant-détergent) sont considérées comme efficaces contre les virus enveloppés comme le VIH, le VHB et le VHC, ainsi que contre le virus non enveloppé VHA.

Certains virus, comme le parvovirus B19 sont particulièrement difficiles à éliminer ou à inactiver à l'heure actuelle. Le parvovirus B19 atteint le plus gravement les femmes enceintes (infection fœtale) et les personnes avec une immunodéficience ou un taux de renouvellement accru des globules rouges.

Lors d'une injection sous-muqueuse de colle de fibrine pour stopper une hémorragie gastro-intestinale dans des organes creux (estomac, duodénum), il faudra tenir compte des avertissements suivants :

- L'insertion de l'aiguille dans la paroi de l'organe en question pourrait causer une perforation accidentelle, pouvant provoquer, dans de rares cas, des lésions d'organes ou de vaisseaux sanguins adjacents.
- L'injection sous-muqueuse peut causer une dissection mécanique entre la muqueuse et la tunique musculaire propre, ce qui peut, dans de rares cas, entraîner des lésions vasculaires et la formation d'hématomes intramuraux.
- L'injection dans la muqueuse nasale, à la suite de laquelle de graves réactions allergiques et anaphylactoïdes sont survenues et qui comporte un risque d'accidents thromboemboliques, doit être absolument évitée.

Ne pas employer ce produit en médecine vétérinaire.

Il est déconseillé de vaporiser TISSEEL avec des instruments d'autres fabricants. N'utiliser que des dispositifs d'application qui ont été homologués pour l'administration de TISSEEL.

TISSEEL ne doit pas être utilisé avec le système de vaporisation dans des zones fermées du corps.

En raison de la possibilité de la survenue d'une embolie gazeuse, il est conseillé de surveiller les variations de la tension artérielle, du pouls, de la saturation en oxygène et de la CO₂ de fin d'expiration lorsqu'on vaporise TISSEEL.

Le dispositif de réglage EASYSPRAY, le système d'application de colle chirurgicale DuploSpray MIS et le système de vaporisation sont disponibles auprès de Baxter.

Il est utile d'humidifier au préalable, à l'aide d'une solution saline, les gants et les instruments susceptibles d'entrer en contact avec TISSEEL afin d'éviter que la colle n'y adhère.

Afin d'éviter la formation excessive de tissu granulaire et d'assurer une résorption graduelle de la colle de fibrine solidifiée, il est recommandé de n'appliquer qu'une mince couche de TISSEEL (voir Précautions concernant l'application et SURDOSAGE).

Tout juste avant l'application, expulser et jeter les premières gouttes sortant de la canule d'application afin de vous assurer d'obtenir un mélange approprié des solutions de colle protéinée et de thrombine.

Précautions concernant l'application

TISSEEL doit être appliqué en une mince couche. Une couche de colle de fibrine trop épaisse pourrait interférer avec l'efficacité du produit et le processus de cicatrisation de la plaie.

Il est fortement recommandé que le nom du patient et le numéro de lot de TISSEEL soient notés chaque fois qu'un patient reçoit le produit, afin de conserver un lien entre le patient et le numéro de lot du produit.

Lorsque TISSEEL est appliqué à l'aide du dispositif EASYSPRAY, veiller à utiliser une pression se situant dans l'intervalle de pression recommandé par le fabricant du dispositif. En l'absence de recommandation précise, éviter d'utiliser une pression supérieure à 20 à 25 lb/po². Ne pas vaporiser plus près que la distance recommandée par le fabricant du dispositif de vaporisation. En l'absence de recommandation précise, éviter de vaporiser plus près que 10 à 15 cm de la surface des tissus. En raison de la possibilité de la survenue d'une embolie gazeuse, il convient de surveiller les variations de la tension artérielle, du pouls, de la saturation en oxygène et de la CO₂ de fin d'expiration lorsqu'on vaporise TISSEEL.

Lorsque TISSEEL est appliqué à l'aide du système DuploSpray MIS, le connecter à une source de CO₂ contrôlée seulement; la pression d'entrée maximale ne doit pas dépasser 100 lb/po². Pour éviter une embolie gazeuse, ne pas vaporiser directement dans les voies circulatoires. Toute application de gaz comprimé peut comporter le risque d'embolies gazeuses, de ruptures de tissus ou de piégeage de gaz avec compression, qui pourrait être létal. Veiller à prendre les mesures adéquates pour réduire ces risques, notamment en respectant la distance de vaporisation minimale recommandée de 2 cm (autre distance de vaporisation : 3 cm) et le débit maximal de 2,0 litres standard par minute. Destiné à être utilisé par un médecin dûment autorisé ou à la demande d'un tel médecin.

Lorsque TISSEEL est appliqué à l'aide d'un vaporisateur, veiller à ce que la pression et la distance par rapport aux tissus se situent dans les intervalles recommandés par le fabricant tels qu'indiqués ci-dessous :

Pression, distance et dispositifs recommandés pour l'application de TISSEEL					
Chirurgie	Système de vaporisation à utiliser	Embouts d'application à utiliser	Régulateur de pression à utiliser	Distance recommandée par rapport aux tissus	Pression de vaporisation recommandée
À ciel ouvert	Système de vaporisation Tisseel/Artiss	s.o.	EasySpray	10-15 cm	1,5-2,0 bar (21,5-28,5 lb/po ²)
	Système de vaporisation Tisseel/Artiss Emball. de dix	s.o.	EasySpray		
Laparoscopique/ à effraction minimale	s.o.	Applicateur Duplospray MIS 20 cm	Régulateur Duplospray MIS	2-5 cm	1,2-1,5 bar (18-22 lb/po ²)
			Régulateur Duplospray MIS NIST B11		
		Applicateur Duplospray MIS 30 cm	Régulateur Duplospray MIS		
			Régulateur Duplospray MIS NIST B11		
		Applicateur Duplospray MIS 40 cm	Régulateur Duplospray MIS		
			Régulateur Duplospray MIS NIST B11		
		Embout de remplacement	Régulateur Duplospray MIS		
			Régulateur Duplospray MIS NIST B11		

Les solutions qui contiennent de l'alcool, de l'iode ou des métaux lourds affectent la performance du produit en raison de la dénaturation des protéines ou d'autres mécanismes. Si l'une de ces substances est utilisée pour nettoyer la région de la plaie, cette dernière doit être complètement rincée avant l'application de TISSEEL.

Système cardiovasculaire

Au cours des pontages coronariens, TISSEEL doit être appliqué avec circonspection pour minimiser les risques d'application intravasculaire.

Fonction sexuelle/reproduction

TISSEEL n'a fait l'objet d'aucune étude de reproduction sur l'animal. On ignore également s'il peut nuire à la capacité de reproduction.

Populations particulières

Grossesse : Aucune expérience.

TISSEEL n'a fait l'objet d'aucune étude de reproduction sur l'animal. On ignore également s'il peut entraîner des effets néfastes chez le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Les professionnels de la santé doivent évaluer les risques potentiels et ne prescrire TISSEEL qu'en cas d'indication formelle.

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI pour obtenir des renseignements sur les infections au parvovirus B19.

Allaitement :

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel humain. Étant donné que plusieurs médicaments sont excrétés dans le lait humain, il faut administrer TISSEEL avec précaution chez les mères qui allaitent. Les professionnels de la santé doivent évaluer les risques potentiels et ne prescrire TISSEEL qu'en cas d'indication formelle.

Interventions neurochirurgicales

On n'a pas évalué l'innocuité et l'efficacité de TISSEEL utilisé seul ou en association avec des vecteurs biocompatibles dans le cadre d'interventions neurochirurgicales ou d'autres chirurgies dans des espaces confinés. Si les colles de fibrine sont appliquées dans des espaces confinés, le risque de complications compressives doit être considéré.

1.6 EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité aux protéines bovines et/ou à l'aprotinine, on peut observer des réactions allergiques et/ou anaphylactiques. De telles réactions peuvent être observées lors d'administrations répétées, même lorsque la première

application a été bien tolérée. Cependant, les réactions allergiques et/ou anaphylactiques peuvent également survenir chez des patients recevant TISSEEL pour la première fois.

Si les symptômes requièrent un traitement, celui-ci s'effectuera normalement, soit à l'aide d'antihistaminiques, de corticostéroïdes ou d'adrénaline par exemple. Aucun événement indésirable du genre n'a été signalé dans le cadre des essais cliniques sur TISSEEL.

Effets indésirables du médicament lors des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très variables, les taux d'effets indésirables observés lors de ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique.

TISSEEL à 500 UI (prise rapide) :

Les EI suivants ont été signalés dans le cadre de trois essais cliniques. Aucun de ces événements n'a été considéré comme grave.

Dans le cadre d'une étude clinique en chirurgie cardiovasculaire au cours de laquelle 157 patients ont été traités par TISSEEL à 500 UI (prise rapide), deux cas de taux accru de D-dimère de fibrine ont été observés, mais ceux-ci n'ont pas dépassé les valeurs mesurées après ce type de chirurgie selon les publications à ce sujet. Après une chirurgie, les D-dimères peuvent augmenter en partie à cause de la dégradation de la colle de fibrine (voir PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES, étude clinique 550003).

Dans le cadre d'une étude portant sur la dissection de ganglion lymphatique axillaire au cours de laquelle 79 patients ont été traités avec TISSEEL à 500 UI (prise rapide), les EI les plus fréquents ont été le sérome (treize cas) et la douleur aux membres (quatre cas). Cependant, l'incidence globale du sérome (lié et non lié) et de la douleur liée à l'intervention du groupe recevant TISSEEL à 500 UI (prise rapide) était comparable à celui d'un groupe témoin non traité (21,5 % vs 18,3 %). Parmi les autres effets indésirables signalés, on note deux cas pour chacun des effets suivants : nausées, infection postopératoire de la plaie et douleur postinterventionnelle, ainsi qu'un cas pour chacun des effets suivants : augmentation de la température corporelle, augmentation des produits de dégradation de la fibrine, troubles sensoriels, éruptions cutanées, thrombose de la veine axillaire et hypotension.

Aucun effet indésirable lié à TISSEEL à 500 UI (prise rapide) n'a été signalé dans le cadre d'une étude portant sur le remplacement de la hanche menée auprès de 53 patients traités avec ce produit.

Les effets indésirables associés dans le cadre de l'étude en chirurgie cardiovasculaire et de l'étude de dissection de ganglion lymphatique sont énumérés au tableau ci-dessous, par système organique. Les fréquences sont fonction des patients traités dans les études respectives, car les indications des deux études étaient trop différentes pour regrouper les données.

Classification par système organique	Effets indésirables (terme privilégié)	TISSEEL à 500 UI Nombre d'événements/nombre de patients traités
Troubles hématologiques et du système lymphatique	Augmentation du D-dimère de fibrine	2 sur 157
	Augmentation des produits de dégradation de la fibrine	1 sur 79
Troubles du système nerveux	Troubles sensoriels	1 sur 79
Troubles gastro-intestinaux	Nausées	2 sur 79
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	Éruptions cutanées	1 sur 79
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Douleurs des membres	4 sur 79
Infections et infestations	Infection postopératoire des plaies	2 sur 79
Blessure, empoisonnement et complications liées à l'intervention	Sérome	13 sur 79
Troubles vasculaires	Thrombose de la veine axillaire	1 sur 79
	Hypotension	1 sur 79
Troubles généraux et réactions au site d'administration	Douleur liée à l'intervention	2 sur 79
	Douleur	1 sur 79
	Augmentation de la température corporelle	1 sur 79

Effets indésirables du médicament signalés dans le cadre de la pharmacovigilance

Les effets indésirables énumérés ci-dessous ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance portant sur des colles de fibrine commercialisées par Baxter :

Troubles du système immunitaire :

Réactions anaphylactiques, hypersensibilité (les manifestations comprennent : bradycardie, tachycardie, hypotension, bouffées vasomotrices, bronchospasme, respiration sifflante, dyspnée, nausées, urticaire, œdème de Quincke, prurit, érythème, paresthésie; des réactions anaphylactiques, y compris un choc anaphylactique, ont parfois entraîné un décès)

Troubles cardiaques :

Bradycardie, tachycardie

Troubles vasculaires :

Hypotension; hématome; embolie artérielle, y compris une embolie artérielle cérébrale; infarctus cérébral*

* résultant d'une application intravasculaire dans le sinus pétreux supérieur

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Dyspnée

Troubles gastro-intestinaux :
Nausées, occlusion intestinale

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :
Urticaire

Troubles généraux et réactions au site d'administration :
Bouffées vasomotrices, troubles de cicatrisation, œdème, pyrexie

Blessure, empoisonnement et complications liées à l'intervention :
Sérome

On a signalé de rares cas d'effets indésirables graves, tels que la paralysie et d'autres complications compressives, potentiellement liés à l'utilisation de la colle de fibrine en association avec des agents hémostatiques absorbables.

Parmi les autres effets indésirables associés à la colle de fibrine/hémostatique, on retrouve : embolie gazeuse lors de l'utilisation de dispositifs de vaporisation munis d'un régulateur de pression; l'embolie gazeuse semble être liée à l'utilisation d'un dispositif de vaporisation très près de la surface des tissus et à des pressions plus élevées que celles recommandées. Les manifestations d'hypersensibilité sont, entre autres, une irritation au site d'application, un inconfort thoracique, des frissons, des céphalées, une léthargie, une agitation et des vomissements.

On a également signalé de rares cas de décès suivant l'administration inappropriée de thrombine topique.

On a signalé de rares cas d'embolie gazeuse associés à une mauvaise application de la colle de fibrine à l'aide d'un dispositif de vaporisation.

Comme ces réactions sont signalées sur une base volontaire et que la taille de la population est indéterminée, il n'est pas toujours possible d'en évaluer la fréquence.

1.7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude officielle sur les interactions n'a été effectuée¹. On ne connaît aucune interaction médicamenteuse. TISSEEL (colle de fibrine [humaine], traitée à la vapeur et par solvant-détergent) peut même s'employer chez les patients entièrement héparinisés (par exemple en cas de circulation extracorporelle).

¹ Aucune interaction connue en raison de l'absence de données issues d'essais cliniques, de journaux scientifiques/médicaux actuels et de rapports d'innocuité.

Incompatibilités

Les solutions qui contiennent de l'alcool, de l'iode ou des métaux lourds affectent la performance du produit en raison de la dénaturation des protéines ou d'autres mécanismes. Si l'une de ces substances est utilisée pour nettoyer la région de la plaie, cette dernière doit être complètement rincée avant l'application de TISSEEL.

Les préparations contenant de la cellulose oxydée pourraient réduire l'efficacité de TISSEEL en inactivant la thrombine et ne devraient pas être utilisées comme substances porteuses.

TISSEEL ne doit pas être mélangé à d'autres produits pharmaceutiques.

1.8 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

TISSEEL à 500 UI (prise rapide) (colle de fibrine [humaine], traitée à la vapeur et par solvant-détergent) est offert en deux formes pharmaceutiques : nécessaire et congelé.

Le nécessaire TISSEEL comprend deux fioles de préparations de poudre du concentré de colle protéinée et de thrombine, ainsi que deux fioles contenant des préparations liquides d'aprotinine et de chlorure de calcium. Le concentré de colle protéinée est reconstitué avec l'aprotinine, et produit une solution de colle protéinée et d'aprotinine. La thrombine est reconstituée avec la solution de chlorure de calcium, qui produit une solution de thrombine et de chlorure de calcium. Ces deux solutions sont appliquées à l'aide d'un dispositif d'application décrit dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Méthode d'application. Le nécessaire TISSEEL est offert en format de 2, 4 et 10 mL (solution de colle protéinée de 1, 2 et 5 mL reconstituée avec une solution de thrombine de 1, 2 et 5 mL).

TISSEEL congelé comprend une seringue préremplie à deux compartiments contenant une solution de colle protéinée et d'aprotinine et une solution de thrombine et de chlorure de calcium. TISSEEL congelé est offert en format de 2, 4 et 10 mL.

Considérations posologiques

Pour application topique seulement – ne pas injecter.

Avant l'application de TISSEEL, la surface de la plaie doit être asséchée à l'aide de techniques standard (par exemple, application intermittente de compresses, tampons, utilisation de dispositifs d'aspiration).

Dose recommandée et adaptation posologique

La posologie de TISSEEL, c'est-à-dire la quantité appliquée, est individualisée selon la surface à couvrir et l'objectif visé. TISSEEL doit être appliqué en une mince couche. Une couche de fibrine trop épaisse pourrait interférer avec l'efficacité du produit et le processus de cicatrisation de la plaie.

L'application peut être répétée, si nécessaire. Toutefois, il faut éviter d'appliquer une nouvelle couche de TISSEEL sur une couche de TISSEEL polymérisé préexistante, car la colle pourrait ne pas adhérer fermement à une couche polymérisée.

Si le produit est utilisé aux fins d'adhérence aux tissus, on recommande que l'application initiale couvre toute la surface d'application prévue.

La quantité nécessaire de TISSEEL à appliquer dépend de l'étendue de la surface à couvrir. Les surfaces approximatives couvertes par chacun des formats de TISSEEL sont indiquées au tableau suivant :

Surface à coller (canule, cathéter)	Surface à coller à l'aide de gaz comprimé (dispositif de vaporisation)	Format de TISSEEL requis
8 cm ²	25-100 cm ²	2 mL
16 cm ²	50-200 cm ²	4 mL
40 cm ²	125-500 cm ²	10 mL

Administration

L'application simultanée des deux composants de TISSEEL peut s'effectuer selon les méthodes suivantes :

- a) utiliser la canule d'application comprise dans le système DUPLOJECT/le dispositif DUO
- b) utiliser le système de vaporisation et EASYSpray
- c) utiliser les cathéters d'application DUPLOCATH ou d'autres accessoires fournis par Baxter
- d) utiliser le régulateur, l'applicateur et les embouts DUPLOSPRAY MIS

1. Préparation du nécessaire TISSEEL (lyophilisé)

Les instructions suivantes concernent la reconstitution de TISSEEL à l'aide du système DUPLOJECT fourni dans le nécessaire. On peut cependant utiliser un dispositif équivalent. Pour obtenir les directives, veuillez consulter le mode d'emploi fourni avec le dispositif.

Avant de procéder à la reconstitution du composant, vérifier que le composant porte le bon code couleur.

Avant d'effectuer la reconstitution de TISSEEL, il faut nettoyer le bouchon en caoutchouc de toutes les fioles.

Après la reconstitution, il faut utiliser le produit dans les 4 heures.

Les solutions reconstituées ne doivent pas être réfrigérées ou congelées. Les fioles sont destinées à un usage unique seulement.

Remarque : Pour prévenir une prise prématurée, ne pas utiliser les seringues et les aiguilles ayant servi à la reconstitution d'un composant pour réaliser celle d'un autre composant.

Il faut éviter tout contact direct entre un désinfectant et le produit (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

a) Préparation de la solution de colle protéinée TISSEEL

Le lyophilisat de concentré de colle protéinée est reconstitué dans une solution d'aprotinine de 3 000 UIK/mL au moyen de l'appareil de chauffage et d'agitation FIBRINOTHERM (méthode recommandée). On peut également utiliser un bain-marie stérile à une température de 33 °C à 37 °C.

i) Reconstitution du lyophilisat de concentré de colle protéinée à l'aide de l'appareil FIBRINOTHERM

Pour faciliter la manipulation, FIBRINOTHERM, un appareil combiné de chauffage et d'agitation, a été conçu pour satisfaire aux exigences particulières de reconstitution du lyophilisat de concentré de colle protéinée. FIBRINOTHERM est une unité thermoélectrique comportant un agitateur magnétique (logée dans les fioles de lyophilisat de concentré de colle protéinée, une hélice magnétique agite le contenu). Le chauffage et l'agitation peuvent être mis en fonction séparément. Dans une première phase, FIBRINOTHERM chauffe à 37 °C et maintient cette température constante, avec de très faibles variations. Le voyant lumineux s'éteint et s'allume pour signaler que l'appareil FIBRINOTHERM maintient sa température. FIBRINOTHERM est conçu pour recevoir des fioles de solutions de lyophilisat de concentré de colle protéinée et d'aprotinine de différents formats.

- Après avoir branché FIBRINOTHERM à une prise électrique et avoir activé le chauffage à l'aide du bouton orange, placer les fioles de solutions de concentré de colle protéinée et d'aprotinine du nécessaire TISSEEL dans les cavités chauffantes préchauffées en utilisant l'adaptateur de la bonne taille. Le produit réfrigéré peut prendre jusqu'à 5 minutes pour se réchauffer. Il faut moins de temps lorsque le produit est conservé à température ambiante.
- Transvaser ensuite la solution d'aprotinine dans la fiole du lyophilisat de concentré de colle protéinée en utilisant la seringue graduée en bleu d'un volume correspondant (ou la seringue employée pour la dilution de la solution d'aprotinine).
Remarque : Combiner seulement la solution d'aprotinine préchauffée avec la solution de concentré de colle protéinée préchauffée.
- Placer la fiole dans l'orifice le plus grand du FIBRINOTHERM (recourir au besoin à des adaptateurs), actionner l'interrupteur basculant et laisser fonctionner l'agitateur pendant 8 à 10 minutes.
- La reconstitution du lyophilisat de concentré de colle protéinée est complète dès que la solution observée à la lumière ultraviolette ne présente plus de particules non dissoutes. Dans le cas contraire, replacer la fiole dans FIBRINOTHERM et agiter encore pendant quelques minutes, jusqu'à l'obtention d'une solution homogène.

Remarque : Une agitation excessive (d'au moins 20 minutes) peut altérer la qualité du produit.

Remarque : Garder la solution de colle protéinée à 37 °C ou à température ambiante, sans la remuer si l'on n'est pas prêt à l'utiliser. Amener la solution à une température de 37 °C avant de l'utiliser. Pour assurer l'homogénéité de la solution, remuer peu de temps avant d'aspirer de façon aseptique la solution de colle protéinée dans la seringue graduée en bleu fournie dans le système DUPLOJECT.

ii) Reconstitution du lyophilisat de concentré de colle protéiné à l'aide d'un bain-marie

Remarque : Lorsqu'un bain-marie est utilisé au cours de la reconstitution, des précautions particulières doivent être prises pour éviter que la fiole soit immergée, surtout le septum, afin de prévenir toute contamination.

- Préchauffer les fioles contenant le concentré de colle protéiné (lyophilisé) et la solution d'aprotinine pendant environ 3 minutes dans un bain-marie à une température de 33 °C à 37 °C. (Il faut éviter de faire chauffer la solution au-delà de 37 °C!)
- Retirer les couvercles amovibles de la fiole de lyophilisat de concentré de colle protéiné et de la fiole contenant la solution d'aprotinine, désinfecter les bouchons en caoutchouc des deux fioles avec une solution germicide et laisser sécher. Ne pas utiliser de préparations contenant de l'iode, telles que Betadine, pour désinfecter.
- Transvaser ensuite la solution d'aprotinine dans la fiole du lyophilisat en utilisant la seringue graduée en bleu d'un volume correspondant (ou la seringue employée pour la dilution de la solution d'aprotinine).
- Laisser ensuite la fiole dans le bain-marie à 37 °C pendant 1 minute.
- Agiter énergiquement la fiole pendant un court instant en lui imprimant un mouvement circulaire (en évitant la formation de mousse). Replacer ensuite la fiole dans le bain-marie pendant 10 à 15 minutes.
- La reconstitution du lyophilisat de concentré de colle protéiné est complète dès que la solution observée à la lumière ultraviolette ne présente plus de particules non dissoutes. Dans le cas contraire, agiter encore pendant un court instant et garder la fiole à 37 °C pendant quelques minutes supplémentaires.
- Aspirer la solution dans une seringue stérile graduée en bleu dans des conditions d'asepsie (transpercer le bouchon en caoutchouc en son centre avec une aiguille pour donner accès à l'air).

Remarque : Dans les cas où la solution de colle protéinée n'est pas utilisée immédiatement, conservez-la à 37 °C ou à température ambiante, sans la remuer. Amener la solution à une température de 37 °C avant de l'utiliser. Il ne faut pas dépasser une durée de conservation de 4 heures après la reconstitution. Avant l'aspiration, et pour obtenir l'homogénéité de la solution, agiter pendant un court instant la fiole en lui imprimant un mouvement circulaire (en évitant la formation de mousse).

b) Préparation de la solution de thrombine

- Retirer les couvercles amovibles de la fiole contenant la thrombine et de la fiole contenant la solution de chlorure de calcium, désinfecter les bouchons en caoutchouc des deux fioles avec une solution germicide et laisser sécher. Ne pas utiliser de préparations contenant de l'iode, telles que Betadine, pour désinfecter.
- Transvaser le contenu de la fiole de solution de chlorure de calcium dans la fiole de thrombine lyophilisée à l'aide de l'ensemble de reconstitution stérile fourni avec le système DUPLOJECT.
- Agiter pendant un instant.
- Placer maintenant la fiole dans l'orifice adapté de l'appareil FIBRINOTHERM ou un bain-marie.
- La reconstitution de la thrombine est complète lorsque tout le concentré de thrombine est dissout.
- Garder la solution de thrombine à 37 °C ou à température ambiante, sans la remuer si l'on n'est pas prêt à l'utiliser. Amener la solution à une température de 37 °C avant de l'utiliser.

c) Transfert au champ stérile

Pour le transfert de la solution de colle protéinée et de la solution de thrombine au champ stérile, l'infirmière en service interne devrait retirer les solutions pendant que l'infirmière en service externe tient les fioles non stériles. Afin de réduire le risque de formation de grosses bulles d'air, les solutions devraient être retirées lentement par aspiration constante et ferme.

2. Préparation de TISSEEL congelé (dans des seringues préremplies)

Ne pas utiliser TISSEEL lorsque le produit n'est pas complètement décongelé et réchauffé (consistance liquide).

Ne pas retirer le bouchon protecteur de la seringue jusqu'à ce que le produit soit complètement décongelé et que l'embout applicateur soit prêt à être mis.

Décongélation à température ambiante

Voici les temps approximatifs de décongélation à l'aide de cette méthode :

Présentation (en sachets)	Temps de décongélation à la température ambiante
2 mL	60 minutes
4 mL	110 minutes
10 mL	160 minutes

Les sachets non ouverts de TISSEEL à 500 UI (prise rapide), décongelés à température ambiante, peuvent être conservés à la température ambiante (15 °C à 25 °C) durant une période pouvant aller jusqu'à 7 jours après les avoir retirés du congélateur. Avant son utilisation, le produit doit être amené à une température entre 33 °C et 37 °C.

TISSEEL contenu dans la seringue préremplie (congelé) peut être décongelé dans des conditions contrôlées, en utilisant l'une des trois options suivantes :

Option 1 – Décongélation sur le champ stérile à l'aide d'un bain-marie stérile :

Bain-marie d'eau stérile entre 33 °C et 37 °C – Transférer au champ stérile l'ensemble de la seringue à deux compartiments et le sachet intérieur, retirer la seringue à deux compartiments avec les seringues préremplies du sachet intérieur et placer directement dans le bain-marie stérile. S'assurer que la seringue à deux compartiments est complètement immergée dans l'eau.

Voici les temps approximatifs de décongélation et de réchauffement à l'aide de cette méthode :

Présentation	Temps de décongélation/de réchauffement Bain-marie stérile entre 33 °C et 37 °C (sachets retirés)
2 mL	5 minutes
4 mL	5 minutes
10 mL	12 minutes

Option 2 – Décongélation à l'extérieur du champ stérile à l'aide d'un bain-marie :

Bain-marie d'eau non stérile entre 33 °C et 37 °C, seringue à deux compartiments dans deux sachets – Garder l'ensemble de la seringue à deux compartiments dans les deux sachets et placer dans un bain-marie d'eau à l'extérieur du champ stérile pour la durée appropriée. S'assurer que les sachets restent immergés durant toute la décongélation. Retirer du bain-marie après décongélation, sécher le sachet extérieur et transférer le sachet intérieur et les seringues préremplies sur le champ stérile.

Voici les temps approximatifs de décongélation et de réchauffement à l'aide de cette méthode :

Présentation	Temps de décongélation/de réchauffement Bain-marie d'eau non stérile entre 33 °C et 37° C (en sachets)
2 mL	30 minutes
4 mL	40 minutes
10 mL	80 minutes

Option 3 – Décongélation à l'extérieur du champ stérile à l'aide d'un incubateur :

Incubateur (33 °C à 37 °C) dans des sachets – Garder la seringue préremplie dans les sachets et placer dans un incubateur pour la durée appropriée. Retirer de l'incubateur après décongélation et transférer le sachet intérieur et les seringues préremplies sur le champ stérile.

Voici les temps approximatifs de décongélation et de réchauffement à l'aide de cette méthode :

Présentation	Temps de décongélation/de réchauffement Incubateur de 33 °C à 37 °C (en sachets)
2 mL	40 minutes
4 mL	85 minutes
10 mL	105 minutes

REMARQUE :

Après décongélation, le produit ne doit pas être réfrigéré, recongelé ou exposé à des températures supérieures à 37 °C.

Garder le produit entre 33 °C et 37 °C jusqu'à ce que vous en ayez besoin.

Le produit doit être utilisé dans un délai de 12 heures après avoir été chauffé entre 33 °C et 37 °C ou après avoir été retiré des sachets d'origine.

3. Méthode d'application

Considérations liées à l'application

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, Généralités et Précautions concernant l'application.

Seuls les chirurgiens expérimentés qui ont reçu une formation pour administrer TISSEEL sont autorisés à utiliser TISSEEL.

Lors des chirurgies à ciel ouvert, il est conseillé d'utiliser un dispositif de vaporisation muni d'un régulateur de pression qui exerce une pression maximale de 2,0 bar (28,5 lb/po²).

Lors des interventions à effraction minimale/laparoscopiques, il est conseillé d'utiliser un dispositif de vaporisation muni d'un régulateur de pression qui exerce une pression maximale de 1,5 bar (22 lb/po²) au moyen de dioxyde de carbone uniquement.

TISSEEL doit être reconstitué et administré selon les instructions et à l'aide des dispositifs recommandés pour ce produit (voir la section 1.5).

En ce qui a trait à l'application par vaporisation, voir la section 1.5 pour obtenir les recommandations précises sur la pression et la distance requise par rapport aux tissus en fonction des interventions chirurgicales, ainsi que sur la longueur des embouts d'application.

La vitesse de prise est fonction de la concentration de thrombine humaine contenue dans la solution de thrombine et de chlorure de calcium utilisée. Le composant de thrombine de TISSEEL est fourni dans des concentrations de 500 UI/mL (TISSEEL à 500 UI, prise rapide). Des concentrations de thrombine de 4 UI/mL sont également disponibles et sont commercialisées sous ARTISS à 4 UI, prise lente.

Avant son application, TISSEEL doit être amené à une température entre 33 °C et 37 °C. TISSEEL ne doit pas être exposé à des températures supérieures à 37 °C, ni chauffé dans un four à micro-ondes.

Les solutions de colle protéinée et de thrombine doivent être limpides ou légèrement opalescentes. Ne pas utiliser si la solution est trouble ou si elle contient un dépôt. Avant leur application, examiner les produits pour détecter la présence de particules et d'une décoloration.

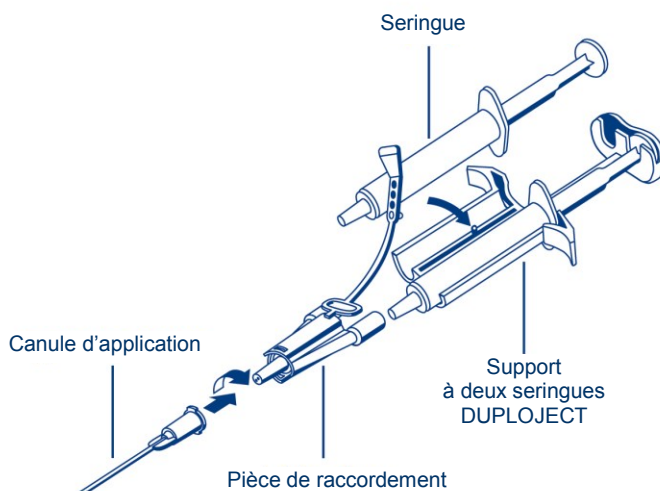
Avant de procéder à l'application de TISSEEL, s'assurer que les parties du corps à l'extérieur de la surface d'application choisie soient suffisamment couvertes pour prévenir l'adhésion de tissus à des zones non prévues.

- Avant l'application de TISSEEL, la surface de la plaie doit être asséchée à l'aide de techniques standard (par exemple, application intermittente de compresses, tampons, utilisation de dispositifs d'aspiration). Appliquer une mince couche de TISSEEL. La quantité initiale du produit à appliquer devrait être suffisante pour couvrir toute la surface d'application prévue.
- Lorsque TISSEEL n'adhère pas entièrement au tissu et que le saignement continue, retirer le caillot formé par TISSEEL et répéter l'application.
- S'assurer de bien mélanger rapidement les deux composants, car cela est essentiel à la solidité optimale de TISSEEL.
- L'application à l'aide du système de vaporisation est particulièrement indiquée dans le traitement de plaies plus étendues.
- Dans des zones difficilement accessibles du champ opératoire, ou si on utilise un endoscope ou un trocart, l'application de TISSEEL peut s'effectuer au moyen des cathéters d'application DUPLOCATH ou du système d'application de colle chirurgicale DuploSpray MIS.
- Le processus de coagulation se termine en l'espace de quelques secondes avec l'utilisation de TISSEEL à 500 UI/mL.
- Une fois trouble, la colle TISSEEL ne doit plus être manipulée.
- La colle solidifiée atteint sa résistance maximale en 2 heures environ (70 % après 10 minutes environ).

a) Utilisation simultanée d'une canule d'application comprise dans le système DUPLOJECT ou le dispositif DUO

i) Administration à l'aide du système DUPLOJECT

- Pour l'application, insérer les deux seringues à usage unique avec la solution reconstituée de colle protéinée et la solution de thrombine dans le support à deux seringues DUPLOJECT et brancher cet assemblage à une pièce de raccordement et à une canule d'application.
- Le piston commun du support à deux seringues DUPLOJECT assure que des volumes égaux sont alimentés dans la pièce de raccordement, avant d'être mélangés dans la canule d'application, puis expulsés.



Instructions :

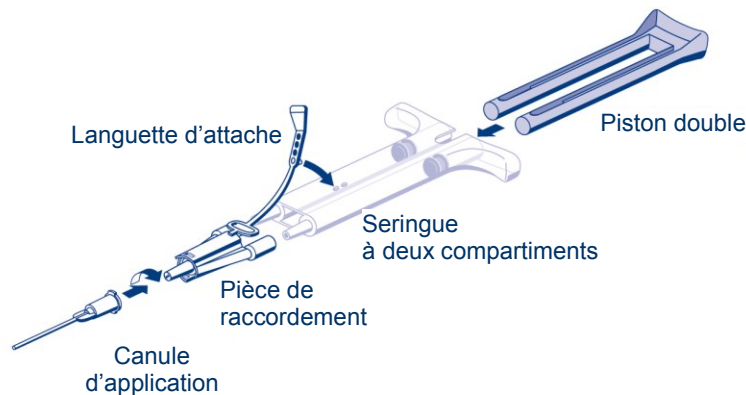
- Placer les deux seringues remplies avec les solutions de colle protéinée et de thrombine dans le support. Les deux seringues doivent contenir le même volume de solution.
- Brancher les embouts des deux seringues à la pièce de raccordement en s'assurant de les fixer fermement. Fixer la pièce de raccordement au support des deux seringues DUPLOJECT à l'aide de la languette d'attache. Advenant la rupture de la languette de sécurité, utiliser la pièce de raccordement de rechange. Si aucune pièce de rechange n'est disponible, on peut poursuivre l'utilisation de l'assemblage, mais il faut s'assurer de l'étanchéité du raccordement afin de prévenir tout risque de fuite.
- Fixer une canule d'application à la pièce de raccordement.
- Pour éviter que l'orifice de sortie de la canule ne s'obstrue, expulser l'air à l'intérieur de la pièce de raccordement ou de la canule d'application qu'au moment de commencer l'application réelle.
- Appliquer la solution de colle protéinée et de thrombine sur la ou les surfaces des parties à coller.

Si l'application des composants de la colle de fibrine est interrompue, la canule pourrait s'obstruer. Pour reprendre l'application, remplacer la canule d'application par une nouvelle. En cas d'obstruction des orifices de sortie de la pièce de raccordement, utiliser la pièce de raccordement de rechange fournie dans le système DUPLOJECT.

Remarque : Pour obtenir les directives, veuillez consulter les instructions fournies avec le système DUPLOJECT.

ii) Administration à l'aide du dispositif DUO

- Pour l'application, la seringue à deux compartiments contenant la solution de colle protéinée et la solution de thrombine doit être branchée à une pièce de raccordement et à une canule d'application.



Instructions :

- Retirer l'embout couvrant les applicateurs de la seringue à deux compartiments.
- Connecter les embouts de la seringue à deux compartiments à la pièce de raccordement en s'assurant de les fixer fermement. Fixer la pièce de raccordement à la seringue à deux compartiments à l'aide de la languette d'attache. Advenant la rupture de la languette de sécurité, utiliser la pièce de raccordement de rechange. Si aucune pièce de rechange n'est disponible, on peut poursuivre l'utilisation de l'assemblage, mais il faut s'assurer de l'étanchéité du raccordement afin de prévenir tout risque de fuite.
- Fixer une canule d'application à la pièce de raccordement.
- Insérer le piston double au bout du compartiment de la seringue.
- Pour éviter que l'orifice de sortie de la canule ne s'obstrue, expulser l'air à l'intérieur de la pièce de raccordement ou de la canule d'application qu'au moment de commencer l'application réelle.
- Appliquer la solution de colle protéinée et de thrombine sur la ou les surfaces des parties à coller.

Si l'application des composants de la colle de fibrine est interrompue, la canule pourrait s'obstruer. Pour reprendre l'application, remplacer la canule d'application par une nouvelle. En cas d'obstruction des orifices de sortie de la pièce de raccordement, utiliser la pièce de raccordement de rechange fournie avec le dispositif DUO.

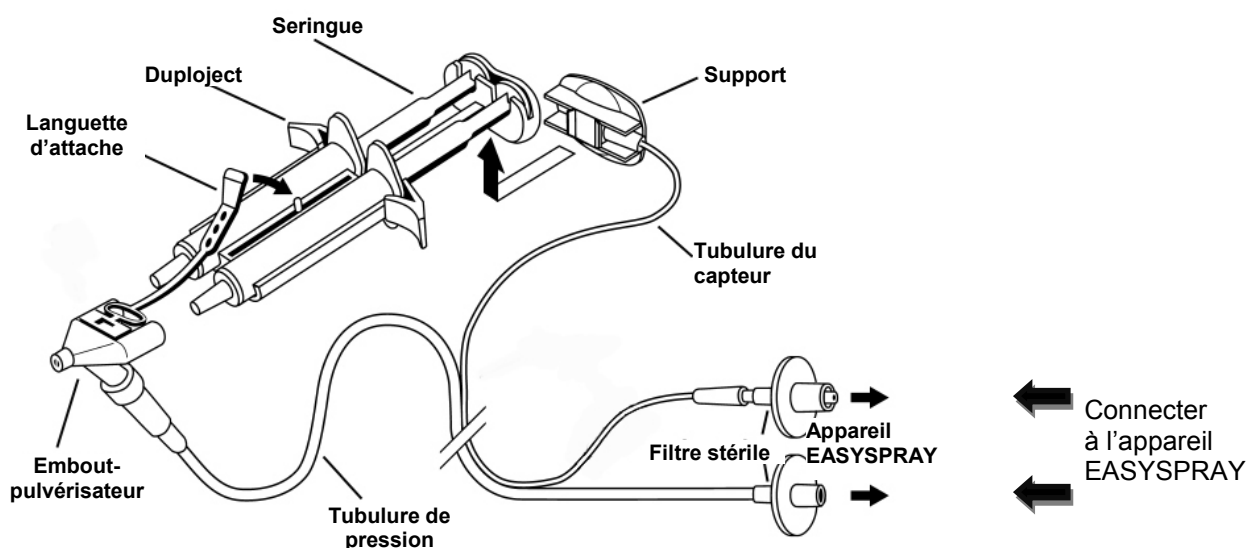
b) Application simultanée à l'aide d'un système de vaporisation et EASYSpray

Il faut faire preuve de prudence lorsque la colle de fibrine est appliquée à l'aide d'air ou de gaz comprimé.

- L'application au moyen d'air ou de gaz comprimé est associée à un risque d'embolie gazeuse, de rupture de tissus ou de piégeage de gaz avec compression, qui pourrait être létal.
- TISSEEL ne doit être vaporisé que sur des sites d'application visibles.

Le système de vaporisation et EASYSpray peuvent être raccordés au nécessaire TISSEEL (voir l'illustration ci-dessous) et TISSEEL congelé de la même manière.

Remarque : Pour obtenir les directives, veuillez consulter les instructions fournies avec le système de vaporisation et EASYSpray.



L'application à l'aide d'un système de vaporisation est particulièrement indiquée dans le traitement de plaies plus étendues (p. ex. maîtrise du suintement lié aux organes parenchymateux, collage des greffons de peau). Les deux composants sont vaporisés simultanément en employant un gaz propulseur stérile avec EASYSpray et le volume des solutions expulsées est contrôlé par le système DUPLOJECT / le piston du dispositif DUO. L'utilisateur doit suivre les instructions et porter attention aux précautions du manuel d'emploi du système de vaporisation et d'EASYSpray, notamment en ce qui a trait à la nécessité de limiter la pression à 2 bar. Vaporiser à une distance d'au moins 10 cm. N'utiliser que des dispositifs d'application qui ont été homologués pour l'administration de TISSEEL.

c) Application simultanée à l'aide des cathéters d'application DUPLOCATH ou d'autres accessoires fournis par Baxter

Dans des zones difficilement accessibles du champ opératoire, ou si on utilise un endoscope ou un trocart, l'application de TISSEEL peut s'effectuer au moyen des cathéters d'application DUPLOCATH.

Remarque : Pour obtenir les directives, veuillez consulter les instructions fournies avec les cathéters d'application DUPLOCATH 25, 35 ou 180.

Si l'on utilise d'autres accessoires fournis par Baxter, bien vouloir se référer aux directives fournies avec l'accessoire en question.

d) Application simultanée par prémélange

Mélanger des quantités égales des deux composants de la colle et les appliquer immédiatement sur la ou les surfaces à traiter. Il est possible d'ajouter du tissu osseux spongieux à la solution de thrombine pour combler des pertes de substance osseuse. Maintenir dans la position voulue pendant 3 minutes. Une fois trouble, la colle TISSEEL ne doit plus être manipulée.

e) Application simultanée à l'aide du système d'application de colle chirurgicale DuploSpray MIS

L'applicateur DuploSpray MIS est destiné à l'application de la colle de fibrine TISSEEL.

L'applicateur est composé d'une canule en acier inoxydable rigide et stérile, d'une tubulure de vaporisation à double lumière, d'un filtre stérile et de deux embouts-pulvérisateurs de remplacement. Il permet d'appliquer sur les plaies un film mince et uniforme de colle de fibrine afin d'obtenir une utilisation optimale du produit et de couvrir des plaies étendues.

Le régulateur est un dispositif de régulation de la pression qui permet de maîtriser et de libérer un gaz comprimé à partir d'une source de CO₂ comprimé, soit le gaz le plus sécuritaire pour les laparoscopies. Grâce à une tubulure d'évacuation pour le patient, ce dispositif assure une pression stable durant l'application. L'applicateur assisté par gaz mélange et vaporise les composants combinés de TISSEEL afin d'appliquer une couche mince du produit sur une zone de traitement ouverte ou peu profonde. L'extrémité du pulvérisateur peut être ajusté afin d'obtenir des gouttelettes fines ou plus grosses et une commande à pédale permet d'activer la libération du gaz. Lorsque le dispositif de vaporisation DuploSpray MIS est utilisé (dans des chirurgies à effraction minimale), le produit ne doit pas être vaporisé à une distance inférieure à 2 cm de la surface.

Vous trouverez ci-dessous des illustrations de l'APPLICATEUR DUPLOSPRAY MIS et du RÉGULATEUR DUPLOSPRAY MIS (modèles original et mis à niveau) connectés au système DUPLOJECT avec seringue à deux compartiments contenant la colle de fibrine à deux composants :

1. RÉGULATEUR DUPLOSPRAY MIS original (x 1)
2. Canule en acier inoxydable (x 1)
3. Embout-pulvérisateur de remplacement (x 2)
4. Tubulure de vaporisation à double lumière et filtre (x 1)
5. Système DUPLOJECT avec seringue à deux compartiments (x 1) contenant la colle de fibrine TISSEEL

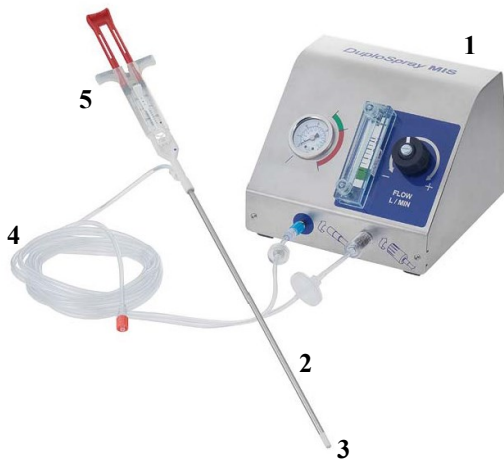


Illustration 1 : APPLICATEUR DUPLOSPRAY MIS et RÉGULATEUR DUPLOSPRAY MIS original



Illustration 2 : RÉGULATEUR DUPLOSPRAY MIS mis à niveau. Ce modèle est offert au Canada depuis avril 2012.

Remarque : Pour obtenir les directives, veuillez consulter les instructions fournies avec l'applicateur DuploSpray MIS.

Collage des tissus

Après l'application des deux composants, rapprocher les lèvres de la plaie. Fixer ou tenir les parties collées dans la position voulue pendant 3 à 5 minutes pour assurer que la colle adhère fortement aux tissus voisins. La colle solidifiée atteint sa résistance maximale en 2 heures environ (70 % après 10 minutes environ).

1.9 SURDOSAGE

On ne connaît aucun symptôme de surdosage pour TISSEEL. Étant donné que le produit est activement utilisé par le chirurgien, le surdosage est très improbable. TISSEEL ne peut être utilisé que par un médecin dans un centre hospitalier.

Seulement une mince couche de TISSEEL devrait être appliquée pour éviter la formation excessive de tissu granulaire et assurer une résorption graduelle de la colle de fibrine polymérisée. Une couche de fibrine trop épaisse pourrait interférer de manière négative avec l'efficacité du produit et le processus de cicatrisation de la plaie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI).

1.10 ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

TISSEEL (colle de fibrine [humaine], traitée à la vapeur et par solvant-détergent) est une colle tissulaire qui est dotée de propriétés d'imperméabilisation, d'hémostase et de collage. Ces propriétés n'interfèrent pas avec la cicatrisation et peuvent même l'améliorer.

TISSEEL est doué d'une activité semblable à celle du processus physiologique de la fermeture des plaies. Une solution de fibrinogène à forte concentration et d'aprotinine, qui contient, parmi d'autres composants, le facteur XIII cofractionné dans le plasma, ainsi qu'une solution de thrombine et de chlorure de calcium, sont appliquées sur la surface de la plaie, où le mélange se coagule. La présence du facteur XIII provoque la formation d'un réseau de fibrine, ce qui confère une résilience supplémentaire au caillot. L'aprotinine prévient la dégradation prématurée du caillot.

Profil pharmacodynamique

La thrombine est une protéase hautement spécifique qui convertit en fibrine le fibrinogène contenu dans la colle protéinée (humaine). Une partie de la thrombine est adsorbée par la fibrine, et tout excédent de thrombine est inactivé par les inhibiteurs de la protéase dans le sang.

L'inhibiteur de la fibrinolyse, l'aprotinine (d'origine bovine ou synthétique), constitue un inhibiteur de la protéase polyvalent qui prévient la dégradation prématurée de la fibrine.

L'aprotinine libre, dont la demi-vie ($t_{1/2}$) est d'environ 0,82, est éliminée par les reins. Des études précliniques portant sur différentes préparations de colle de fibrine simulant l'activité fibrinolytique d'une circulation extracorporelle chez des patients subissant une chirurgie cardiovasculaire ont montré que l'ajout d'aprotinine dans la préparation du produit augmente la résistance du caillot de colle de fibrine à la dégradation dans un environnement fibrinolytique.

Profil pharmacocinétique

TISSEEL est conçu pour être appliqué localement; ainsi, l'exposition ou la distribution systémique à d'autres organes ou tissus n'est pas prévue et aucune étude pharmacocinétique n'a été menée.

1.11 CONSERVATION ET STABILITÉ

Nécessaire TISSEEL (lyophilisé)

Conservé entre 2 °C et 25 °C (36 °F et 77 °F), le nécessaire TISSEEL (colle de fibrine [humaine], traitée à la vapeur et par solvant-détergent), lyophilisé, reste stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'emballage. Ne pas congeler.

Après la reconstitution, il faut utiliser le produit dans les 4 heures. Les solutions reconstituées ne doivent pas être réfrigérées ou congelées.

Seringue préremplie de TISSEEL (congelé)

Conservé à ≤ -20 °C (≤ -4 °F), TISSEEL (colle de fibrine [humaine], traitée à la vapeur et par solvant-détergent), congelé et conservé dans des seringues préremplies, reste stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Conservation à température ambiante : Les sachets décongelés et non ouverts peuvent être conservés à la température ambiante (15 °C à 25 °C) durant une période pouvant aller jusqu'à 7 jours après les avoir retirés du congélateur.

1.12 FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques et conditionnement

TISSEEL (colle de fibrine [humaine], traitée à la vapeur et par solvant-détergent) est offert en deux formes pharmaceutiques : nécessaire et congelé.

Concentration	Volume (total)	Nécessaire	Congelé
500 UI/mL	2 mL	Une fiole de concentré de colle protéinée (humain) lyophilisé, à reconstituer avec une fiole de 1,0 mL / 2,0 mL / 5,0 mL de solution stérile d'aprotinine	1,0 mL / 2,0 mL / 5,0 mL de solution stérile congelée de colle protéinée (humaine) TISSEEL et d'aprotinine
	4 mL 10 mL	Une fiole de thrombine (humaine) lyophilisée à 500 UI, à reconstituer avec une fiole de 1,0 mL / 2,0 mL / 5,0 mL de solution stérile de chlorure de calcium	1,0 mL / 2,0 mL / 5,0 mL de solution stérile congelée de thrombine (humaine) et de chlorure de calcium

Le nécessaire TISSEEL contient également le système DUPLOJECT, la trousse pour la reconstitution et l'application, qui comprend quatre aiguilles de transfert, deux seringues graduées en bleu, deux seringues graduées en noir, un support DUPLOJECT pour deux seringues, deux pièces de raccordement et quatre canules d'application. TISSEEL congelé contient également un dispositif DUO et les accessoires stériles, soit un piston, deux pièces de raccordement et quatre canules d'application.

Voir la section ACCESSOIRES plus bas pour plus d'accessoires à utiliser avec TISSEEL.

Composition

Le nécessaire TISSEEL à 500 UI comprend quatre fioles séparées contenant une colle protéinée (humaine), une solution d'aprotinine (d'origine bovine ou synthétique), de la thrombine humaine et une solution de chlorure de calcium.

TISSEEL à 500 UI congelé comprend une seringue à deux compartiments, dont un renferme la solution de colle protéinée (humaine) et d'aprotinine (d'origine bovine ou synthétique) (marqué du chiffre « 1 »), et l'autre, la solution de thrombine et de chlorure de calcium (marqué du chiffre « 2 »).

Après la reconstitution des fioles du nécessaire, les concentrations de la solution de colle protéinée et d'aprotinine ainsi que la solution de thrombine et de chlorure de calcium sont les mêmes que celles de la présentation congelée.

	Composant	Quantité
1	La solution de colle protéinée (humaine) et d'aprotinine stérile contient :	
	– Teneur totale en protéines	96-125 mg/mL
	– Facteur XIII	0,6-10 U/mL**
	– Fibrinogène (protéine coagulable)	72-110 mg/mL
	– Fibronectine plasmatique (immunoglobuline intracytoplasmique)*	2-9 mg/mL
	– Plasminogène*	40-120 µg/mL
2	Solution stérile d'aprotinine (d'origine bovine ou synthétique)	3 000 UIK/mL***
3	Thrombine (humaine)	500 UI/mL****
4	Solution stérile de chlorure de calcium	40 µmol/mL

* Données obtenues en cours de mise au point et non à partir du produit fini.

** Une unité correspond à la quantité de facteur XIII contenue dans 1 mL de plasma frais normal.

*** 30 unités inhibitrices de la kallidinogénase (UIK) correspondent à 1 unité FIP¹⁸.

**** Une unité internationale (UI) de thrombine correspond, par définition, à l'activité contenue dans 0,0853 mg du premier standard international de thrombine humaine¹⁹.

Les ingrédients non médicinaux de la solution de colle protéinée et d'aprotinine sont : de l'albumine humaine, du nicotinamide et de l'eau pour injection. Les ingrédients non médicinaux de la solution de thrombine et de chlorure de calcium sont : de l'albumine humaine, du chlorure de sodium et de l'eau pour injection. De l'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique sont utilisés pour ajuster le pH de ces deux solutions.

Tous les plasmas utilisés pour la production sont testés pour les taux de GPT et sont Ag-HBs négatifs, Ac-VHC négatifs, ainsi que Ac-VIH-1 et Ac-VIH-2 négatifs. Avant tout traitement ultérieur, tous les dons individuels de plasma sont mis en quarantaine afin de pouvoir éventuellement retrouver les dons de plasma soupçonnés d'être contaminés. Toutes les unités de plasma sont testées à l'aide du HIQ-PCR, l'abréviation de *Hyland Immuno Quality-Assured Polymerase Chain Reaction*.

1.13 ACCESSOIRES

Voici quelques accessoires à utiliser avec TISSEEL VH S/D. Vous pouvez obtenir la liste complète des accessoires auprès d'un représentant Baxter. Il faut rigoureusement suivre les instructions lorsqu'on utilise ces dispositifs.

FIBRINOTHERM	Appareil combiné de chauffage et d'agitation
EASYSpray	Appareil de réglage du gaz propulseur, manomètre, robinet réducteur de pression et tuyau de refoulement.
Système de vaporisation (stérile et à emploi unique)	Système à emploi unique comprenant un filtre stérile, des tubulures de raccordement, une tubulure de capteur et un embout-pulvérisateur.
DUPLOCATH 25 Cathéter d'application	Longueur : environ 25 cm (10 po) Diamètre : environ 5 CH (environ 0,17 cm) Radio-opaque. Stérile. À emploi unique.
DUPLOCATH 35 M.I.S. Cathéter d'application	Cathéter : Longueur : environ 35 cm (14 po) Diamètre : environ 5 CH (environ 0,17 cm) Adaptateur : Longueur : environ 30 cm (12 po) Diamètre : 15 CH (0,5 cm) Pour l'introduction dans un trocart de 5 à 6 mm en chirurgie à effraction minimale (M.I.S.) Radio-opaque. Stérile. À emploi unique.
DUPLOCATH 180 Cathéter d'application	Longueur : environ 180 cm (70 po) Diamètre : environ 5 CH (environ 0,17 cm) À utiliser avec un endoscope. Le cathéter d'application 180 peut être coupé à toute longueur nécessaire. Radio-opaque. Stérile. À emploi unique.
SYSTÈME D'APPLICATION DE COLLE CHIRURGICALE DUPLOSPRAY MIS	Appareil de réglage du gaz propulseur avec applicateurs et embouts pour l'application d'une colle chirurgicale.
DuploTip Canule à double lumière	Cathéter à double canal Longueur : 10,4 cm ou 32 cm

D'autres accessoires pour la reconstitution sont offerts pour TISSEEL.

2. PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

2.1 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Voir les sections PARTIE I – DESCRIPTION et PARTIE II – PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.

Caractéristiques du produit

Voir les sections PARTIE I – DESCRIPTION et PARTIE II – PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.

Inactivation virale

TISSEEL (colle de fibrine [humaine], traitée à la vapeur et par solvant-détergent) est dérivé du plasma humain. Les dérivés du plasma humain peuvent contenir des agents infectieux, tels que des virus pathogènes et peuvent provoquer des maladies. Le risque de transmission d'agents infectieux a été réduit par un contrôle de la sélection des donneurs de plasma en vue d'exclure ceux ayant été exposés à certains virus (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). Cette sélection est effectuée par l'analyse des dons visant la détection de certaines infections virales et par l'inactivation ainsi que l'élimination de certains virus durant la fabrication.

Le processus de fabrication de TISSEEL comprend des étapes de préparation visant à réduire encore plus le risque de transmission des virus. En particulier, les processus de traitement à la vapeur et par solvant-détergent sont compris dans la fabrication du concentré de colle protéiné et de la thrombine. On a également étudié les facteurs de réduction associés à la chromatographie en bain DEAE-Sephadex et à la chromatographie par échange d'ions dans le processus de purification de la substance médicamenteuse de la thrombine. Des études de validation ont été menées à l'aide d'échantillons provenant de produits intermédiaires de la fabrication pour chacun des deux composants dérivés du plasma humain. On a ajouté à ces échantillons des suspensions-mères de virus aux titres connus, puis on a poursuivi le traitement dans des conditions équivalentes à celles des étapes de fabrication respectives.

Les facteurs de réduction de la charge virale (exprimés en $\log_{10}$) des étapes indépendantes de la fabrication étaient comme suit pour chacun des virus analysés :

Facteurs de réduction pour l'élimination des virus et/ou l'inactivation virale						
Composant de colle protéiné						
Étape de fabrication	Facteurs de réduction moyens [$\log_{10}$] de la charge virale pour les virus testés*					
	VIH-1	VHA	BVD	VPR	VMS	B19V
Premières étapes de fabrication	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	2,7**	3,4**
Traitement par solvant-détergent	> 5,3	n.d.	> 5,7	> 5,9	n.d.	n.d.
Traitement à la vapeur	> 5,5	> 5,6	> 5,7	> 6,7	1,2	1,0
Facteur de réduction globale (FRG)	> 10,8	> 5,6	> 11,4	> 12,6	3,5	3,3
Facteurs de réduction pour l'élimination des virus et/ou l'inactivation virale						
Composant de thrombine						
Étape de fabrication	Facteurs de réduction moyens [$\log_{10}$] de la charge virale pour les virus testés*					
	VIH-1	VHA	BVD	VPR	VMS	B19V
Retrait de la protéine précurseur de la thrombine du cryosurnageant	3,2	1,5	1,8	2,5	1,2	1,7
Traitement à la vapeur	> 5,5	> 4,9	> 5,3	> 6,7	1,0	> 4
Traitement par solvant-détergent	> 5,3	n.d.	> 5,5	> 6,4	n.d.	n.d.
Chromatographie par échange d'ions	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	3,6	n.d.
Facteur de réduction globale (FRG)	> 14,0	> 6,4	> 12,6	> 15,6	5,8	> 5,7

n.d. : non déterminé

* On a calculé le FR moyen à chacun des tests. Par exemple, lorsque deux traitements ont été effectués dans l'étude A et qu'un traitement était effectué dans l'étude B pour le VIH-1, on a calculé la moyenne des trois FR et l'a présentée dans le tableau.

** Étant donné la valeur prudente pour la capacité générale et solide de réduction du parvovirus aux étapes 1 à 8, 2,3 logarithmes des facteurs de réduction du VMS et du B19V ont été calculés (en omettant le facteur plus élevé de réduction du B19V). Pour comprendre les calculs et le raisonnement derrière cette valeur, voir plus loin la section où l'on discute de l'étude correspondante. Cependant, en ce qui a trait aux calculs des facteurs de réduction globaux propres aux virus, seuls les facteurs individuels propres à chacun des virus ont été pris en compte.

VIH-1 : Virus de l'immunodéficience humaine de type 1; **VHA** : Virus de l'hépatite A; **BVD** : Virus de la diarrhée virale des bovins, un modèle pour le virus de l'hépatite C; **VPR** : Virus pseudo-rabique, un modèle pour les virus enveloppés à ADN, dont le virus de l'hépatite B; **VMS** : Virus minute de la souris, un modèle du parvovirus humain B19; **B19V** : Parvovirus humain B19.

2.2 ESSAIS CLINIQUES

Un grand nombre d'études cliniques ont été conduites portant sur l'innocuité et l'efficacité du produit comme colle tissulaire hémostatique et biodégradable dans différents domaines de la chirurgie, dont plusieurs ont été réalisées sous forme contrôlée en chirurgie orthopédique et abdominale, en urologie ainsi qu'en chirurgie cardiovasculaire. L'étude d'innocuité cardiovasculaire, pour laquelle on avait utilisé le produit thermo-inactivé, a montré que TISSEEL (colle de fibrine [humaine], traitée à la vapeur et par solvant-détergent) ne transmet ni le virus de l'hépatite ni le VIH. Les études précliniques ont montré que le produit traité à la vapeur est au moins aussi efficace que le produit thermo-inactivé. Dans le cadre de l'étude clinique 550003 décrite ci-dessous, on a montré la non-infériorité de TISSEEL à la préparation antérieure, TISSEEL VH (produit antérieur); aucun des deux produits ne transmettait l'hépatite, le VIH ou le B19V.

Les résultats obtenus dans les groupes traités par TISSEEL ont toujours été supérieurs à ceux observés dans les groupes non traités, soumis au même type de chirurgie. Ils étaient dus à une meilleure hémostase, donc à des pertes de sang plus faibles, à une imperméabilisation plus poussée des sutures, se traduisant par une prévention des fuites, et par une guérison plus rapide, sans complication, de la plaie chirurgicale.

Ces études n'ont révélé ni effet secondaire systémique ni transmission d'une hépatite virale ou du VIH liée au produit chez les patients traités.

TISSEEL à 500 UI (prise rapide)

TISSEEL à 500 UI a été comparé, dans le cadre d'une étude clinique (550003) multicentrique, prospective, à double insu, avec groupes parallèles et répartition aléatoire (1 :1), à une préparation antérieure du produit, soit TISSEEL VH. Cette étude regroupait 317 sujets subissant une chirurgie cardiaque exigeant une dérivation cardiopulmonaire et une sternotomie médiane. Les patients ont été traités avec TISSEEL à 500 UI ou le produit témoin seulement lorsqu'on n'obtenait pas l'hémostase au moyen des méthodes chirurgicales classiques. Pour le critère d'évaluation, soit l'obtention de l'hémostase au site de traitement primaire dans un délai de 5 minutes suivant le traitement et le maintien de l'hémostase jusqu'à la fermeture de la plaie chirurgicale, TISSEEL à 500 UI était au moins aussi efficace que la préparation antérieure du produit, en utilisant un intervalle de confiance unilatéral de 97,5 % pour la différence de proportion des sujets traités avec succès.

Hémostase obtenue dans un délai de 5 minutes et maintenue jusqu'à la fermeture de la plaie chirurgicale		
	TISSEEL à 500 UI	Produit antérieur TISSEEL VH
Analyse en intention de traiter	127/144 (88,2 %)	129/144 (89,6 %)
Analyse selon le protocole	108/123 (87,8 %)	122/135 (90,4 %)

Personnes âgées (> 65 ans) :

Dans le cadre de cette étude clinique de phase III sur TISSEEL à 500 UI, 71 des 144 sujets étaient âgés de 65 ans et plus. Aucune différence globale n'a été observée en matière d'innocuité et d'efficacité entre ces sujets et les sujets plus jeunes; une autre expérience clinique n'a révélé aucune différence entre les réponses observées chez les patients âgés et les patients plus jeunes.

Dans le cadre d'une étude croisée menée sans insu dans onze établissements et auprès de 489 patients subissant de nouveau une opération cardiovasculaire ou une resternotomie, une préparation antérieure de TISSEEL, soit TISSEEL HT (traitée à la vapeur, contenant de la thrombine d'origine bovine), a été comparée à des agents hémostatiques topiques témoins. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir TISSEEL HT ou des agents hémostatiques lorsqu'on avait besoin d'un produit hémostatique topique à la fin d'une chirurgie et après toutes les autres tentatives d'obtenir une hémostase chirurgicale. Les patients ont été permutés au traitement de rechange lorsque le saignement continuait après le critère d'évaluation de 5 minutes. Dans dix centres, TISSEEL HT a été utilisé après l'administration de sulfate de protamine. Dans un centre, TISSEEL HT pouvait être utilisé avant l'administration de sulfate de protamine. Des épisodes de saignement exigeant un traitement sont survenus chez 365 des 489 patients. Pour ce qui est du critère d'évaluation chez ces patients, soit l'obtention de l'hémostase dans un délai de 5 minutes, TISSEEL HT s'est révélé être significativement supérieur aux agents hémostatiques topiques sur le plan statistique.

Hémostase dans un délai de 5 minutes	
Produit antérieur TISSEEL HT	Agent hémostatique topique témoin
82,4 % (159/193)	44,5 % (76/172)
IC bilatéral de Pearson χ^2 ; $p < 0,0001$; analyse en intention de traiter	

De même, le délai absolu avant l'arrêt du saignement a été considérablement plus court sur le plan statistique avec TISSEEL HT qu'avec les agents hémostatiques topiques témoins ($p < 0,0001$, d'après le test de Wilcoxon-Gehan, bilatéral).

Dans le cadre d'un essai ouvert dans un seul centre, la préparation antérieure, TISSEEL HT, a été comparée aux témoins historiques chez des patients subissant une laparotomie en raison d'un traumatisme ou d'une plaie par pénétration de la rate et/ou du foie. L'utilisation de TISSEEL HT a eu pour conséquence d'entraîner la nécessité d'un nombre significativement moins élevé de splénectomies sur le plan statistique que les manœuvres hémostatiques témoins :

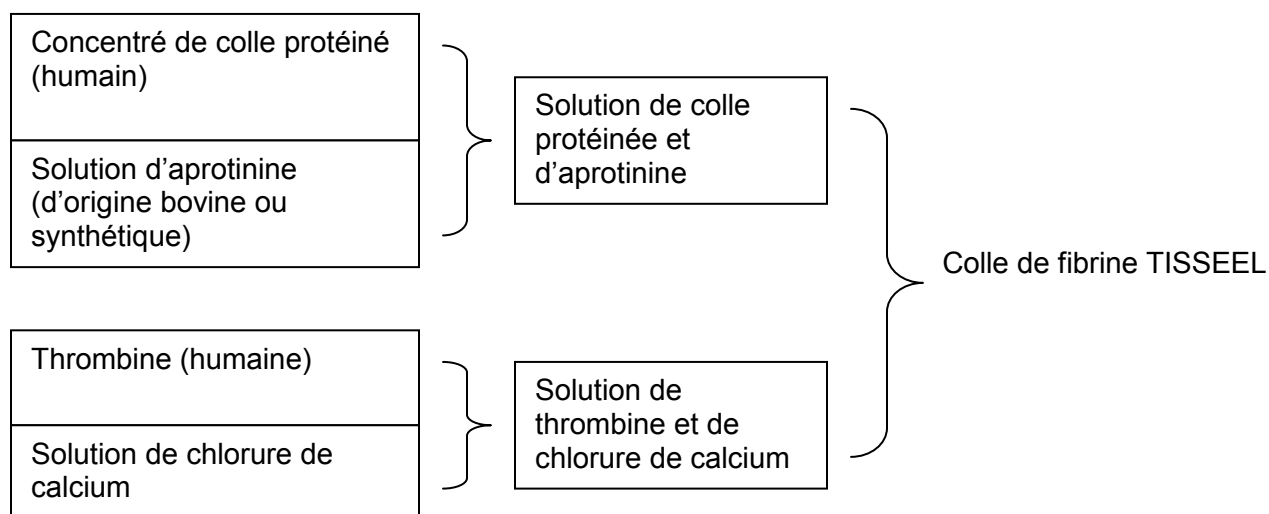
Siège de la lésion	Taux de splénectomie		
	Produit antérieur TISSEEL HT	Témoins historiques	
Rate	0/19	14/22	$p < 0,001$
Rate et foie	1/26	19/34	$p < 0,001$

TISSEEL HT n'a pas réduit la mortalité de manière significative chez les patients présentant un traumatisme ou une plaie par pénétration du foie seulement ou du foie et de la rate ($p = 0,067$, χ^2 , unilatéral). Dans un seul centre, dans le cadre d'une étude prospective et ouverte menée auprès de 120 patients répartis aléatoirement pour recevoir la norme de soins (59 patients) ou la norme de soins plus une colle de fibrine (61 patients) pour fermer la plaie d'une colostomie non urgente après une colostomie temporaire par suite d'une rupture du côlon, la version antérieure du produit, soit TISSEEL HT, plus la norme de soins, s'est également révélée être considérablement supérieure à la norme de soins, seule ($p = 0,0406$, test de Jonckheere-Terpstra pour les données ordinales, bilatéral) au chapitre des complications anastomotiques (fuite, formation d'un abcès intra-abdominal, nouvelle opération, choc septique et décès).

2.3 PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Les substances contenues dans le nécessaire TISSEEL (colle de fibrine [humaine], traitée à la vapeur et par solvant-détergent) servent à préparer deux composants : une solution de colle protéinée et une solution de thrombine. La solution de colle protéinée est obtenue par la dissolution d'un concentré de colle protéinée dans une solution d'aprotinine; la solution de thrombine, par la dissolution de la thrombine lyophilisée dans la solution de chlorure de calcium.

L'assemblage pour TISSEEL congelé reflète la composition des composants du nécessaire après reconstitution, remplis dans une seringue à deux compartiments conservée dans des conditions de congélation à basse température : concentré de colle protéinée et aprotinine (compartiment « 1 » de la seringue) et solution de thrombine et de chlorure de calcium (compartiment « 2 » de la seringue).



Les deux composants sont mélangés immédiatement avant l'application sur la surface à coller ou *in situ*, en utilisant une des méthodes décrites à la section Méthode d'application. La solution de colle protéinée et de thrombine est une solution visqueuse qui, après mélange, adhère à la surface de la plaie et forme rapidement une masse élastique blanche dont la résistance à la rupture augmente encore pendant les 2 heures qui suivent l'application. Ce processus est mis en œuvre pour obtenir l'hémostase et pour imperméabiliser ou coller les tissus.

De cette manière, on peut réduire, mais non totalement supprimer, le recours aux sutures. Le temps pendant lequel la colle se solidifie peut être utilisé pour rapprocher les lèvres de la plaie en vue d'assurer ainsi des conditions optimales de cicatrisation. La colle est entièrement résorbée au cours du processus de cicatrisation.

La colle de fibrine renferme deux composants biologiques fabriqués à partir d'un pool de plasma humain. Comme pour tous les produits du plasma, les mesures suivantes sont mises en œuvre afin d'assurer l'innocuité du produit et écarter la présence potentielle de virus pathogènes dans le plasma humain :

- Sélection des donneurs
- Analyse de dons uniques et de dons à l'échelle de mini-pools et de pools de fabrication
- Utilisation de la méthode PCR en vue de l'acceptation des pools de plasma
- Étapes efficaces d'inactivation/de suppression virale au cours du processus de fabrication, y compris la validation

Chaque don subit des analyses afin de détecter la présence de marqueurs infectieux du virus de l'immunodéficience humaine, de types 1 et 2 (VIH-1/-2), du virus de l'hépatite C (VHC), des antigènes de surface de l'hépatite B (HBsAg). Voici les critères d'acceptation de chaque don de plasma dans le processus de fabrication :

- Anticorps contre le VIH-1/VIH-2 : négatif
- HbsAg : négatif
- Anticorps contre le VHC : négatif

Chaque pool de plasma de fabrication est analysé et accepté dans le processus de fabrication seulement lorsque :

- l'on obtient des résultats négatifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite C (VHC), le virus de l'hépatite A (VHA) et le virus de l'hépatite B (VHB) au moyen de tests d'acide nucléique (TAN);
- la concentration du parvovirus B19 ne dépasse pas 10^4 UI/mL aux mesures des TAN.

Les pools de plasma sont testés à l'aide de l'HIQ-PCR, l'abréviation de *Hyland Immuno Quality-Assured Polymerase Chain Reaction*. Cette technique PCR permet généralement de doser de manière fiable 500 équivalents de génomes des virus susnommés par mL; la sensibilité effective de l'HIQ-PCR est toutefois inférieure à cette valeur. Par conséquent, tous les pools testés et évalués positifs sont exclus de la fabrication.

Les précautions de sécurité concernant le plasma et les étapes d'inactivation/de suppression virale prises pendant la fabrication de TISSEEL VH S/D à 500 UI sont équivalentes à celles utilisées pour ARTISS à 4 UI. Dans le cadre d'une étude clinique de base sur la colle de fibrine TISSEEL VH S/D à 500 UI, on n'a confirmé aucune séroconversion au VHA, au VHB, au VHC, au VIH ou au B19V (étude clinique 550003 de Baxter).

Bien que l'innocuité n'ait pas constitué un critère d'évaluation dans le cadre d'autres études cliniques, tout problème d'innocuité virale aurait été décelé et aurait fait l'objet d'un suivi au cours du processus de déclaration des EI. Aucune déclaration liée à une transmission virale n'a été reçue dans quelque étude que ce soit ayant porté sur la colle de fibrine à 4 UI (ARTISS) ou à 500 UI (TISSEEL).

Les activités thérapeutiques de TISSEEL servent à obtenir l'hémostase, le collage et l'imperméabilisation des tissus, ainsi qu'à favoriser la cicatrisation.

D'un point de vue physiologique, le processus de fermeture de la plaie débute lorsque le saignement cesse. Aux endroits où les vaisseaux sanguins endommagés restent ouverts, les caillots hémostatiques se forment à partir des plaquettes et de la fibrine, et deviennent plus solides au fur et à mesure qu'interviennent d'autres cellules sanguines, notamment les érythrocytes. Lorsque le saignement cesse, le sang qui s'était écoulé dans le lit de la plaie se coagule. Au cours d'une étape suivante, la fibrine présente dans le sang coagulé et dans le caillot hémostatique se rétracte, le plasma s'échappe, les vaisseaux sanguins se contractent et la surface de la plaie diminue. Alors que diverses cellules commencent à proliférer dans le coagulum de sang rétracté, la cicatrisation débute.

Lors du développement de la colle de fibrine, ce phénomène a été simulé, du moins en partie, en appliquant une solution de fibrinogène à forte concentration, contenant aussi du facteur XIII cofractionné dans le plasma, ainsi qu'une solution de thrombine et de chlorure de calcium sur la surface de la plaie, où le mélange se coagule. La colle ne contenant pas de plaquettes, le caillot de fibrine ne se rétracte pas de façon notable. Toutefois, lorsque le mélange est appliqué, la concentration en fibrine dans le coagulum est identique, voire supérieure, à celle d'un caillot hémostatique rétracté. La formulation de la colle comprend un inhibiteur de la fibrinolyse afin de maintenir le coagulum jusqu'à ce que la cicatrisation atteigne un stade où la présence de ce coagulum n'est plus nécessaire.

La fibrine contenue dans la colle adhère parfaitement aux lèvres de la plaie, ce qui garantit un effet imperméabilisant approprié. Comme pour le caillot hémostatique, la fibrine appliquée favorise la cicatrisation. L'application de la colle associée à un mélange de tissu osseux spongieux autologue ou homologue fournit un excellent matériau hémostatique pour les déficits osseux. Grâce à une technique adéquate, TISSEEL est également un excellent outil pour l'imperméabilisation du cartilage et de l'os autologue ou homologue.

On n'a observé aucun effet indésirable sur la circulation générale, la respiration ou le système nerveux central avec TISSEEL et l'ensemble de ses composants. Ceci est dû au fait que seules

des quantités infimes de chacun des composants sont appliquées, comparativement à leur utilisation dans les autres indications, et que TISSEEL n'agit qu'au niveau local.

Le mécanisme sous-jacent de solidification tissulaire et la persistance d'un caillot solidifié ont été analysés dans de nombreuses études.

Étant d'origine biologique, la colle de fibrine se résorbe complètement à une vitesse qui dépend de l'activité fibrinolytique des tissus environnants et de la quantité d'inhibiteur de la fibrinolyse ajoutée. Au cours du processus de cicatrisation, le caillot de colle est progressivement remplacé par le tissu en formation, la thrombine est inactivée par les inhibiteurs physiologiques de la protéase, le chlorure de calcium est soumis au catabolisme du calcium et du chlorure de l'organisme, et l'aprotinine et ses métabolites sont éliminés par les reins.

2.4 TOXICOLOGIE

L'application locale de TISSEEL (colle de fibrine [humaine], traitée à la vapeur et par solvant-détergent) souligne l'importance des études histologiques pour les données de toxicologie. En conséquence, on a réalisé des études histologiques sur divers types de tissus comprenant : peau, vaisseaux, nerfs, tendons, organes et os.

Les études de toxicologie *in vivo* n'ont révélé aucune toxicité aiguë et ont indiqué des réactions de tolérance locale normales à TISSEEL congelé² préparé avec de l'aprotinine d'origine bovine ou synthétique chez les rats et les lapins, respectivement. En outre, aucune différence entre l'aprotinine d'origine synthétique et bovine n'a pu être observée pour ce qui est de la toxicité d'une dose unique après une application intraveineuse chez les souris et les rats; l'aprotinine synthétique a été bien tolérée chez les lapins.

Un test de maximisation effectué sur des cobayes n'a révélé aucun potentiel de sensibilisation de la peau avec l'aprotinine synthétique.

In vitro, aucune différence n'a été observée entre TISSEEL à 500 UI congelé avec de l'aprotinine d'origine bovine ou synthétique et le produit antérieur, soit le nécessaire TISSEEL VH lyophilisé à 500 UI, en ce qui concerne la compatibilité cellulaire ou la mutagénicité.

Un test d'Ames a permis d'établir que l'aprotinine synthétique était non mutagène.

La compatibilité cellulaire a été confirmée dans une autre étude *in vitro* comparant les préparations de TISSEEL (congelé et lyophilisé) et le nécessaire du produit antérieur, TISSEEL VH (lyophilisé).

² La composition de TISSEEL congelé ou décongelé est identique à la composition de TISSEEL lyophilisé et reconstitué.

En résumé, les données *in vitro* et *in vivo* soutiennent l'équivalence de TISSEEL (congelé et lyophilisé) et du produit antérieur, TISSEEL VH (nécessaire lyophilisé). Par ailleurs, on a montré que l'aprotinine synthétique n'avait aucune répercussion négative sur l'innocuité de la colle de fibrine.

Aucune étude à long terme sur les animaux n'a été menée pour évaluer le pouvoir cancérogène de TISSEEL, ni pour en déterminer les effets sur la fertilité.

La page suivante présente le programme de toxicologie.

Programme de toxicologie pour les colles de fibrine de Baxter

Type d'étude	Voie d'administration	Espèce	Produit à l'étude
Toxicité d'une dose unique	s.c.	Rat	TISSEEL (congelé)
Toxicité d'une dose unique	s.c.	Lapin	TISSEEL (congelé)
Toxicité d'une dose unique	s.c.	Rat	TISSEEL – aprotinine synthétique (congelé)
Toxicité d'une dose unique	s.c.	Lapin	TISSEEL – aprotinine synthétique (congelé)
Toxicité d'une dose unique	i.v.	Souris	Aprotinine synthétique
Toxicité d'une dose unique	i.v.	Rat	Aprotinine synthétique
Génotoxicité	i.v.	<i>E. coli</i>	TISSEEL (congelé)
Génotoxicité	i.v.	<i>Salmonella typhimurium</i>	Aprotinine synthétique
Tolérance locale	s.c. – blocs de l'os spongieux	Rat	TISSEEL (congelé)*
Tolérance locale	s.c. – blocs de l'os spongieux	Lapin	TISSEEL (congelé)*
Tolérance locale	s.c. – blocs de l'os spongieux	Rat	TISSEEL – aprotinine synthétique (congelé)*
Tolérance locale	s.c. – blocs de l'os spongieux	Lapin	TISSEEL – aprotinine synthétique (congelé)*
Tolérance locale	i.v., paraveineuse	Lapin	Aprotinine synthétique
Cytotoxicité	i.v.	Fibroblastes pulmonaires humains	TISSEEL (congelé)
Cytotoxicité	i.v.	Fibroblastes pulmonaires humains	TISSEEL (lyophilisé)
Cytotoxicité	i.v.	Fibroblastes pulmonaires humains	TISSEEL – aprotinine synthétique (congelé)
Sensibilisation de la peau	intradermique, épidermique	Cobaye	Aprotinine synthétique

* Des études de tolérance locale utilisant un modèle d'implantation sous-cutanée dans des blocs de l'os spongieux ont été menées avec des colles de fibrine diluées à une concentration de thrombine de 4 UI/mL.

3. PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS

3.1 CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS

Puisque ce produit est fabriqué à partir du plasma humain, le médecin devrait discuter des risques et des bienfaits de ce produit avec le patient. On devrait inviter les patients à consulter leur médecin s'ils présentent des symptômes d'infection par le virus B19 (fièvre, somnolence, frissons et écoulement nasal, suivis, environ deux semaines plus tard, d'éruptions cutanées et de douleur articulaire).

BIBLIOGRAPHIE

1. BÖSCH P.: Die Fibrinspongiosaplastik. *Wr. Klin. Wschr.* 93, Suppl. 124 (1981)
2. SCHEELE J. *et coll.*: Anastomosensicherung am Verdauungstrakt mit Fibrinkleber. In: *Nahttechnische Grundlagen, experimentelle Befunde, klinische Erfahrungen. Zbl. Für Chirurgie* 103, 1325–1336 (1978).
3. GASSER G. *et coll.*: Über die Verwendung eines Fibrinklebers bei Prostataktomie: Vorläufige Mitteilung. In: *Fibrinogen, Fibrin und Fibrinkleber*, F. K. Schattauer Verlag, 271–273 (1980)
4. ROUSOU J., LEVITSKY S., COSGROVE D. *et coll.*: Randomized Clinical Trial of Fibrin Sealant in Patients Undergoing Resternotomy of Reoperation After Cardiac Operations. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Vol. 97, No. 2, 194–203 (1989)
5. WOLNER E.: Fibrin Gluing in Cardiovascular Surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 30, Georg Thieme Verlag Stuttgart, N. York, 236–237 (1982)
6. MARCZELL A., EFFERDINGER F., SPOULA H., STIERER M.: Anwendungsbereiche des Fibrinklebers in der Abdominalchirurgie. *Acta Chir. Austriaca* 11, 26. 137–141 (1979)
7. SCHEELE J.: Klinische Erfahrungen mit der Fibrinklebung an parenchymatösen Oberbauchorganen. *Akt. Chir.* 17 (1982)
8. KALMAR P., KREBBER H. J., POKAR H., TILSNER V.: Bioadhesives in Cardiac and Vascular Surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 30, 230–231 (1982)
9. HAVERICH A., WALTERBUSCH G., BORST H. G.: The Use of Fibrin Glue for Sealing Vascular Prostheses of High Porosity. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 29, 252–254 (1981)
10. BÖSCH P., NOWOTNY Ch., SCHWÄGERL W., LEBER H.: Über die Wirkung des Fibrinklebesystems bei orthopädischen Operationen an Hämophilen und bei anderen Blutgerinnungsstörungen. In: *Fibrinogen, Fibrin und Fibrinkleber*, Kl. Schimpf, F. K. Schattauer Verl., 275–277 (1980)
11. THETTER O.: Fibrin Adhesive and its Application in Thoracic Surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 29, 290–292 (1981)
12. HARTEL W., LAAS J.: Zusätzliche Abdichtung von Pleura-Läsionen mit Fibrinkleber Klinische Studie (1981)
13. STAINDL O.: Beitrag zur chirurgischen Behandlung gutartiger Trachealstenosen. *Wr. Med. Wschr.* 128, 175–177 (1978)
14. VECSEY D.: Über eine neue Methode der Blutstillung mit Klebematerial bei der Adenomektomie. *Urologie und Nephrol.* 73, 57–62 (1980)
15. HENNING K., PFLÜGER H., RAUCHENWALD K., URLESBERGER H.: Klinische Erfahrung mit Fibrinkonzentrat in der Nierenparenchymchirurgie. *Helv. chir. Acta* 47, 297 (1980)
16. RAUCHENWALD K., HENNING K., URLESBERGER H.: Humanfibrinklebung bei Nephrotomie *Helv. chir. Acta* 45, 283–286 (1978)
17. REDL H., SCHLAG G., DINGES H. P.: Methods of Fibrin Seal Application. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 30, 223–227 (1982)
18. HENNRICH N., BRÜMMER W.: 3. Bericht: Trypsin-Inhibitor. *Pharm. Ind.* 35, 272–273 (1973)

19. ROBERTSON I., GAFFNEY P. J., BANGHAM D. R.: Standard for human thrombin. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, Stuttgart 34, 3–18 (1975)
20. REDL H. *et coll.*: Grundlagen der Fibrinklebung. In: Fibrinkleber in Orthopädie und Traumatologie 4. Heidelberger Orthopädie-Symposium, H. Cotta/A. Braun (Éd), *Georg Thieme Verlag*: 18–21 (1982)
21. Validation of Virus Removal and Inactivation in the Course of the Manufacture of Sealant Protein Concentrate (Human) Vapor Heated (without Creatine) Using HIV-1, HAV, and Model Viruses
22. Validation of Virus Removal and Inactivation by DEAE-Adsorption, Lyophilization, and Vapor Heating in the Course of the Manufacture of Thrombin (Human) Vapor Heated, Using HIV-1, and Model Viruses
23. Validation of Virus Inactivation by Vapor Heating of Thrombin (Human) Using Hepatitis A Virus
24. A Study to Determine the Safety of Virus Inactivated Factor Concentrates in Hemophiliacs Naive to Blood Product Administration - International Factor Safety Study” Part II: Antihemophilic Factor/Factor VIII Concentrate (Human) IMMUNO, Vapor Heated (évaluation en date du 23 février 1994)
25. A Study to Determine the Safety of Virus Inactivated Factor Concentrates in Hemophiliacs Naive to Blood Product Administration - International Factor Safety Study” Part II: Factors VII and IX (évaluation en date du 1^{er} mars 1995).
26. Spontaneous Adverse Experience Reports: TISSUCOL/TISSEEL KIT, Two-Component Fibrin Sealant, Freeze Dried, Steam Treated (du 1^{er} janvier 1990 au 31 décembre 1995)